



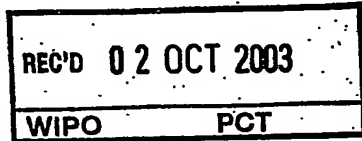
PCT / EP / 03 / 06446

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

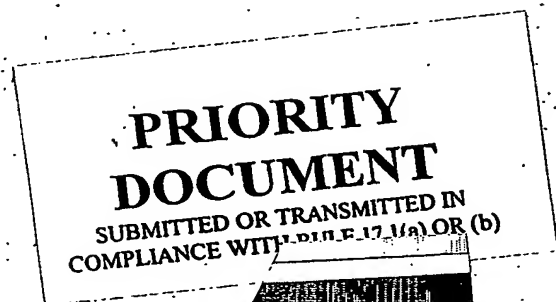


Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per Invenzione Industriale

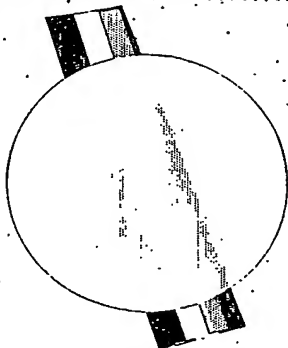
N. MI2002.A.001372



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.



Roma, li 22 SET. 2003



per IL DIRIGENTE
Paola Giuffrè
Dr.ssa Paola Giuffrè

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ART.
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCA ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, AMERICA

MODULO A

marca
da
bollo

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione LABORATORI DERIVATI ORGANICI S.R.L. N. SP
Residenza MILANO codice 00818110157
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome SERRAVALLE MARCO cod. fiscale SRRMRC58A06F205P
denominazione studio di appartenenza SERRAVALLE S.A.S.
via BENVENUTO CELLINI n. 11 città SEGRATE cap 20090 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) C08B gruppo/sottogruppo 37 001

PROCESSO PER LA DEPOLIMERIZZAZIONE FISICA DEI GLICOSAMMINOGLICANI E PRODOTTI DA ESSO OTTENUTI

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

1) DE AMBROSI LUIGI cognome nome
2) GONELLA SERGIO
3) IANNACCONE NICOLA cognome nome
4) VISMARA ELENA

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	_____	_____
2) _____	_____	_____	_____	_____

SCIoglimento RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc.	N. es.	PROV	n. pag.	n. tav.	contenuto
Doc. 1)	2	PROV	14	1	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2)	2	PROV	1	1	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3)	1	RIS			lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4)	1	RIS			designazione inventore
Doc. 5)	0	RIS			documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6)	0	RIS			autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7)	0				nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire

€ 188,51

COMPILATO IL _____ FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

CONTINUA S/NO _____

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA S/NO ☒

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

CCIAA MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 001372

Reg. A

codice 15

L'anno millenovecento

DUEMILADUE

il giorno

VENTUNO

del mese di

MEI

GIUGNO

Il (I) richiedente (I) sopralindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 02 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopralportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESI

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 1

di totali 1

DOMANDA N.

REG. A

21/06/2002

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

<input checked="" type="checkbox"/> 5	NESTI SOLITARIO	<input type="checkbox"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> 6	TORRI GIANGIACOMO	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

F. PRIORITÀ

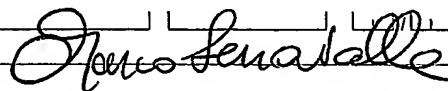
nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)



NUMERO DOMANDA

MI2002A 0013

REG. A

DATA DI DEPOS.

21/06/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

LABORATORI DERIVATI ORGANICI S.P.A.

Residenza

VIA M. BAROZZI 4 MILANO ITALIA

B. TITOLO

PROCESSO PER LA DEPOLIMERIZZAZIONE FISICA DEI GLICOSAMMINOGLICANI E PRODOTTI
DA ESSO OTTENUTI

Classe proposta (sez./cl./scl/)

COBB

(gruppo/sottogruppo)

L37/00

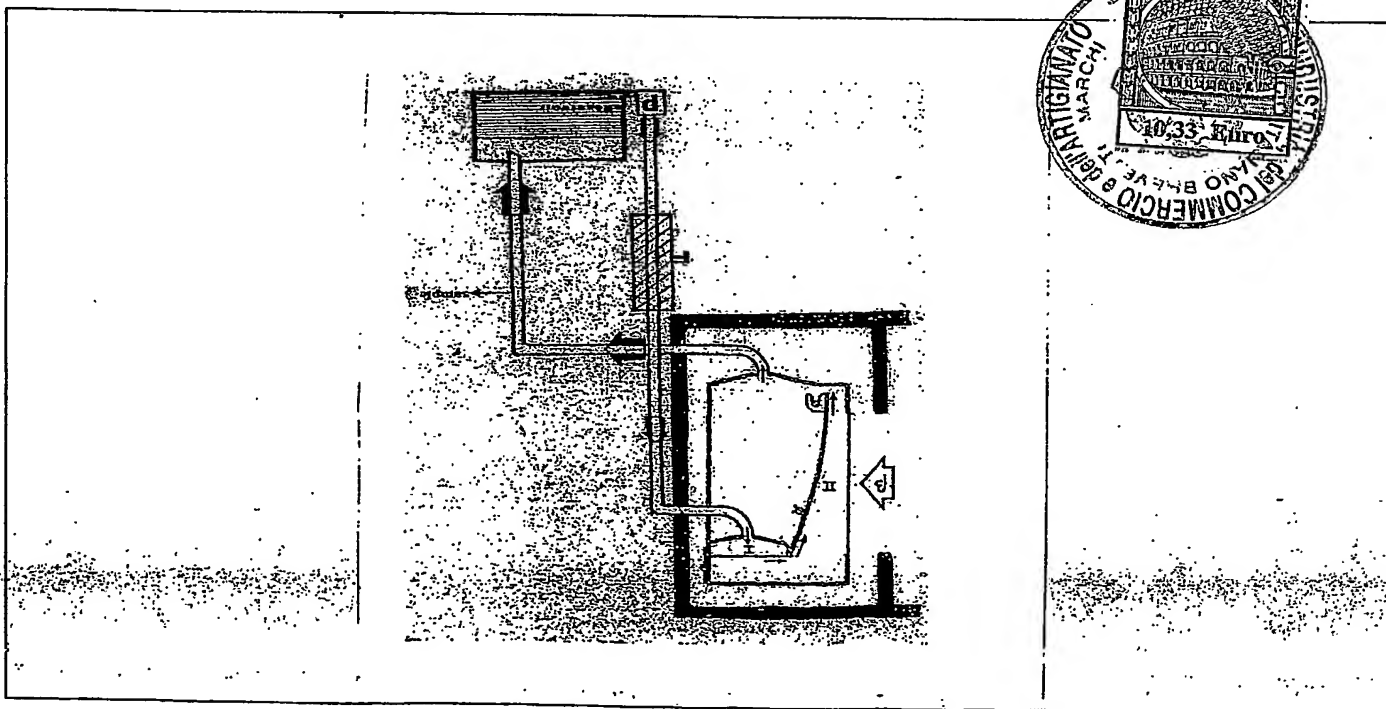
L. RIASSUNTO

L'INVENZIONE SI RIFERISCE A UN PROCESSO DI DEPOLIMERIZZAZIONE DI GLICOSAMMINOGLICANI CARATTERIZZATO DALL'USO DI RADIAZIONI PRODOTTE CON ELECTRON-BEAM, PREFERIBILMENTE IN SOLUZIONE E OPZIONALMENTE IN PRESENZA DI UN COMPOSTO ORGANICO SELEZIONATO DA UN GRUPPO COSTITUITO DA ETERI, ALCOLI, AMMIDI E ACIDO FORMICO.

L'INVENZIONE SI RIFERISCE ANCHE ALL'EPARINA DEPOLIMERIZZATA INTERMEDIA OTTENIBILE ATTRAVERSO IL PROCESSO.

L'EPARINA DEPOLIMERIZZAZIONE INTERMEDIA PUO' ESSERE SCIOLTA IN UNA SOLUZIONE TAMPONE E FRAZIONATA PER GEL PERMEATION PER OTTENERE IL PESO MOLECOLARE DESIDERATO.

M. DISEGNO



Descrizione della domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

Processo per la depolimerizzazione fisica dei glicosamminoglicani e prodotti da esso ottenuti.

a nome di Laboratori Derivati Organici S.p.A. con sede a Milano.

MI 2002 A 001372

Inventori designati: De Ambrosi Luigi, Gonella Sergio, Iannaccone Nicola,
Vismara Elena, Nesti Solitario, Torri Giangiacomo.

* * * * *

Stato dell'arte.

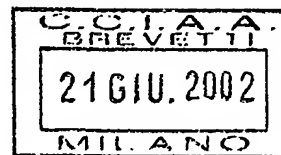
I glicosamminoglicani sono prodotti naturali di largo interesse farmaceutico.

Fra i più usati possiamo citare l'eparina, il dermatano, l'eparansolfato, e le condroitine.

Il peso molecolare dei prodotti naturali varia considerevolmente e normalmente oscilla da 5 a 40 kDa. E' comunque noto che per alcune applicazioni il peso molecolare più basso conduce ad una più alta attività farmacologica. L'alto peso molecolare di questi composti spesso rende impossibile la loro somministrazione orale. Inoltre, è noto che le specifiche attività dei glicosamminoglicani, sono collegate a sequenze saccaridiche relativamente corte. Così potrebbe essere vantaggioso depolimerizzare i glicosamminoglicani riducendo il peso molecolare senza perdere i siti attivi presenti nella molecola.

La depolimerizzazione chimica dei glicosamminoglicani è ben conosciuta nell'arte e porta a glicosamminoglicani di più basso Mw ma anche con un più basso contenuto di S.

EP 394 971 rende noto un processo enzimatico o chimico di depolimerizzazione. Gli oligomeri dell'eparina ottenuta hanno un contenuto di zolfo inferiore al 9%.



WO 90/04607 rende nota una depolimerizzazione di eparina e dermatansolfato che fa uso di H_2O_2 e Cu^{2+} . Il rapporto $\text{SO}_3^-/\text{COO}^-$ è leggermente più basso che nell'eparina iniziale.

US 4,987,222 rende noto un metodo per la depolimerizzazione di eparina che fa uso di raggi gamma. Gli esempi rendono nota la preparazione di eparina di Mw intorno a 5000 Da con un alto contenuto di S.

Riassunto dell'invenzione.

La presente invenzione riguarda un processo fisico di depolimerizzazione dei glicosamminoglicani per irraggiamento con electron-beam (EB). Riguarda anche i glicosamminoglicani ottenuti da questo processo.

Descrizione dettagliata dell'invenzione.

La presente invenzione fornisce un processo di depolimerizzazione fisica che riduce il peso molecolare dei glicosamminoglicani senza modificare sostanzialmente la struttura chimica degli stessi.

L'obiettivo è raggiunto tramite l'uso di EB. Quando si usa eparina come prodotto di partenza, questo processo produce eparina a peso molecolare basso-estremamente basso caratterizzata da un alto contenuto di S.

Le materie iniziali da usare nel processo secondo la presente invenzione sono glicosamminoglicani naturali come eparina, eparansolfato, dermatano e condroitine. Altri materiali iniziali consigliati sono i derivati dei glicosamminoglicani ottenuti da metodi conosciuti. In questo modo, per esempio, i gruppi N-acetil o N-solfato dei residui di esosammina possono essere trasformati in gruppi amminici attraverso reazioni di N-desolfatazione e

N-deacetilazione e gruppi solfato dell'acido uronico possono dare luogo a gruppi epossido attraverso reazioni di desolfatazione.

In un altro modo di realizzazione, è possibile usare come materiale iniziale per il processo della presente invenzione un glicosamminoglicano che ha già subito un processo di depolimerizzazione o chimica o enzimatica. L'uso di glicosamminoglicani parzialmente depolimerizzati è per esempio rilevante in caso di eparina che ha subito un pretrattamento acido che ha come effetto collaterale una parziale depolimerizzazione, o quando si depolimerizzano glicosamminoglicani funzionalizzati.

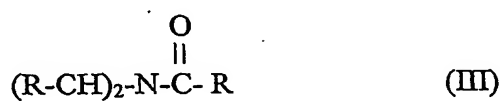
Le condizioni usate per l'introduzione di un gruppo funzionale causano talvolta una riduzione del peso molecolare del polisaccaride.

Quindi, non solo è possibile eseguire entrambe le fasi per trattamento con EB, ma è anche possibile eseguire una prima depolimerizzazione per trattamento con EB, seguita da una seconda fase che fa uso della depolimerizzazione chimica-enzimatica, o eseguire una prima fase di depolimerizzazione chimica-enzimatica seguita da una depolimerizzazione con EB.

Il processo della presente invenzione permette la riduzione del peso molecolare del glicosamminoglicano senza una sensibile modificazione della struttura chimica del polisaccaride.

La dose di radiazione usata nel processo di depolimerizzazione dipende da diversi fattori, per esempio il tipo di glicosamminoglicani, l'Mw finale desiderato. In generale, la dose di radiazione varierà nell'intervallo di 400-8.000 kGy, preferibilmente 800-6.000 kGy, più preferibilmente 1.200-5.000 kGy.

Il processo di depolimerizzazione secondo l'invenzione è preferibilmente condotto in soluzione acquosa, opzionalmente in presenza di un composto organico selezionato dal gruppo costituito da alcoli, eteri, aldeidi, ammidi e acido formico. Preferibilmente, il composto organico è selezionato da composti di formula I, II e III.



dove ogni R è selezionato indipendentemente dal gruppo consistente di H, OH, CHO, C₁-C₆ alchile e acile, opzionalmente sostituito da atomi di ossigeno; due gruppi R opzionalmente si uniscono a formare un anello.

Esempi preferiti di alcoli sono: metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo, n-butanolo, isobutanolo, glicerolo.

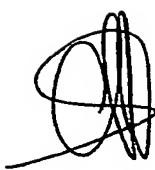
Esempi preferiti di eteri sono: tetraidrofurano, diossano, dietiletere, terbutilmetiletere, diossolano.

Esempi di aldeidi sono formaldeide, gliossale, acetaldeide o loro forme stabilizzate (triossano, gliossale trimerico diidrato)

Esempi preferiti di ammidi sono: N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N,N-diethylformammide, N-metilpirrolidone.

La concentrazione di glicosamminoglicani nella soluzione da sottoporre a radiazione può variare in un ampio intervallo. Preferibilmente è compresa tra 2 e 25% p/v, più preferibilmente tra 5 e 15%.

Dopo l'irradiazione, le soluzioni sono opzionalmente decolorate o usando un trattamento ossidante o passandole su una resina adatta. La soluzione è poi



generalmente purificata per precipitazione in solvente idrofilico. La pasta ottenuta può essere ridiscioltta in acqua e liofilizzata con distillazione sottovuoto. E' anche possibile frazionare i glicosamminoglicani depolimerizzati intermedi con Gel Permeation Chromatography. Le frazioni contenenti il peso molecolare desiderato sono raccolte, concentrate per ultrafiltrazione e liofilizzate.

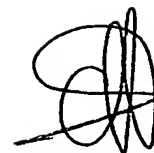
Il processo in soluzione secondo la presente invenzione è preferibilmente realizzato usando un processo di irraggiamento dinamico.

Con il termine "processo di irraggiamento dinamico" si intende un processo in cui l'irraggiamento è realizzato su di uno strato sottile di liquido che fluisce di fronte alla finestra dell'EB. In questo modo, l'efficienza del processo di irraggiamento è aumentata.

Il processo può essere realizzato sia in batch o in continuo. L'apparecchiatura è preferibilmente costituita da un serbatoio da cui il liquido passa nella zona d'irraggiamento. Il liquido è poi riportato al serbatoio.

L'esposizione della soluzione alla corrente di elettroni in uscita può avvenire con modalità diverse:

- di fronte alla finestra può essere posto un piano sul quale viene fatto scorrere uno strato sottile di soluzione,
- di fronte alla finestra può essere posto un sistema di tubi a spessore sottile da consentire l'esposizione agli elettroni,
- la soluzione può essere fatta scorrere direttamente sulla finestra.



Le condizioni ottimali per l'irraggiamento vengono determinate mediante operazioni preliminari di dosimetria.

La dosimetria è stata effettuata valutando le condizioni tipiche di irraggiamento della soluzione, espresse in termini di

a) grandezze relative al fascio di elettroni, ovvero

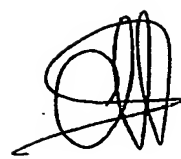
- energia degli elettroni (valutata in keV),
- corrente degli elettroni (valutata in mA);

b) grandezze relative alla geometria dell'irraggiamento, ovvero

- distanza sorgente di elettroni-soluzione da processare,
- presenza di eventuali schermi o altro materiale circostante che può essere sorgente secondaria di radiazioni.

La dosimetria viene, comunque, effettuata per un tempo limitato, tenendo conto che la dose somministrata al materiale è direttamente proporzionale al tempo in cui avviene l'esposizione e va valutata in condizioni statiche, mentre il processo in realtà è un processo dinamico.

Un possibile modo di realizzazione è rappresentato dalla Fig.1, dove la soluzione è inviata tramite la pompa P dal serbatoio esterno R alla zona (I). In tale tragitto viene raffreddata nello scambiatore F. Dalla zona (I) la soluzione cade per gravità seguendo la superficie (II), che è preferibilmente porosa così da garantire la formazione di un film uniforme sulla superficie stessa. Un tubo raccorda la zona di uscita a valle del film (II) con il serbatoio R. Lungo tale tubazione avviene la raccolta campioni. L'irraggiamento ha luogo sul film. La portata della pompa P determina le caratteristiche del film (spessore, tempo esposizione di fronte alla finestra d'irraggiamento).



Parte sperimentale

Caratterizzazione dei prodotti

La massa molecolare (Mw) è stata determinata attraverso size exclusion chromatography (European Pharmacopoeia 4th ed.: 2.2.30 e 2.2.46 per tecniche cromatografiche e 01/2002:0828 p. 1297 per metodo).

Irraggiamento con raggi β

Il processo di irraggiamento della soluzione avviene all'interno di un impianto di accelerazione degli elettroni.

Gli elettroni sono generati da un catodo caldo, costituito da un filamento di tungsteno al quale viene applicato un alto voltaggio.

La regione di generazione degli elettroni è posta sotto vuoto. Tale vuoto viene ottenuto per l'azione combinata di due pompe, una pompa meccanica ed una turbomolecolare. L'aspirazione esercitata da queste permette il raggiungimento delle condizioni ideali per la libera circolazione degli elettroni che, altrimenti verrebbero rallentati dall'aria presente attorno al catodo.

Gli elettroni raggiungono la regione esterna alla camera in cui sono generati passando per un sottilissimo foglio di titanio (spessore 10 μm). Nel loro passaggio sono, inoltre, generati raggi X.

Immediatamente all'esterno di questo strato di titanio va posta la soluzione da irraggiare ad una distanza convenientemente più piccola possibile in modo che la corrente di elettroni in uscita sia poco attenuata e quindi l'utilizzo sia ottimizzato senza inutili sprechi.

La soluzione da irraggiare viene fatta circolare in prossimità della finestra di uscita degli elettroni e viene esposta direttamente alle radiazioni. Il circuito di passaggio prevede un sistema di pompaggio disposto all'esterno. La soluzione passa in maniera continua all'esterno ed all'interno della zona schermata e, quindi, può essere prelevata ad intervalli regolari e può essere aggiunta soluzione nuova da processare.

Esempio 1

Si prepara una soluzione al 10 % di Eparina sodica, esente da Metalli Pesanti.

La soluzione viene trasferita nell'apparato descritto in Fig 1 e si avvia una circolazione di circa 10 l/h con pompa peristaltica in fase mobile discendente su tessuto poroso di lana di vetro di 1 mm di spessore.

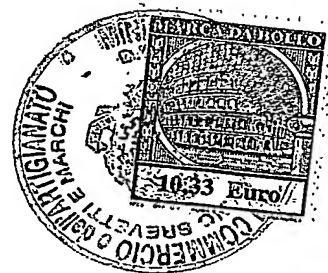
Quando si inizia l'irraggiamento dell'EB a 5 mA e 300 keV si attiva il gruppo frigo per il mantenimento della temperatura tra 25°C e 35°C.

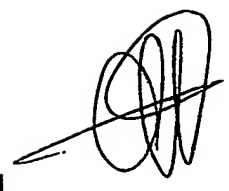
L'andamento della depolimerizzazione viene rilevato tramite raccolta di campioni, ad intervalli stabiliti, con la determinazione dei pesi molecolari e della composizione degli stessi.

L'andamento nel tempo è riportato in Tabella 1.

Tabella 1

Minuti	> 10.000 Da	kGy	P. M.
0	30 %	-	8.364
5	17 %	134	5.941
10	12 %	268	5.050
15	9 %	402	4.523
30	4 %	804	3.682
45	2 %	1.206	3.240
60	1 %	1.608	3.014





Si interrompe il flusso dell' EB e la soluzione raccolta viene sottoposta ad essiccamento con spray-dryer per ottenere l'intermedio da sottoporre al frazionamento tramite Gel Permeazione.

Esempio 2

L'esempio è stato condotto nelle stesse condizioni dell'esempio 1, ma ad un'intensità di corrente di 10 mA.

Al termine, si interrompe il flusso dell' EB e la soluzione raccolta viene sottoposta ad essiccamento con spray-dryer per ottenere l'intermedio da sottoporre al frazionamento in Gel Permeazione.

Tabella 2

Minuti	> 10.000	kGy	P.M.
0	30 %	-	8.364
5	12 %	268	4.888
10	7 %	536	4.053
15	4 %	804	3.526
30	2 %	1.608	3.040
45	1 %	2.412	2.852
60	-	3.216	2.716

Esempio 3

L'esempio è stato condotto nelle stesse condizioni dell'esempio 1, ma utilizzando un'energia della radiazione di 150 keV ed una corrente di 5 mA. I risultati sono riportati in Tabella 3.

Tabella 3

Minuti	> 10.000	kGy	P.M.
0	30 %	-	8.364
5	24 %	161	7163
10	21 %	322	6542
15	20 %	483	6337
30	17 %	966	5968
45	16 %	1449	6333
60	13 %	1932	5681
75	10 %	2415	5235
90	8 %	2898	4806

Esempio 4

L'esempio è stato condotto nelle stesse condizioni dell'esempio 1, con l'aggiunta di 0,4% v/v di isopropanolo. La tabella 4 riporta i risultati ottenuti.

Tabella 4

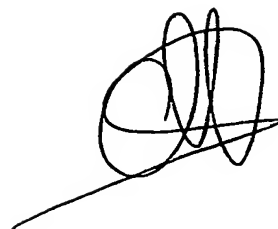
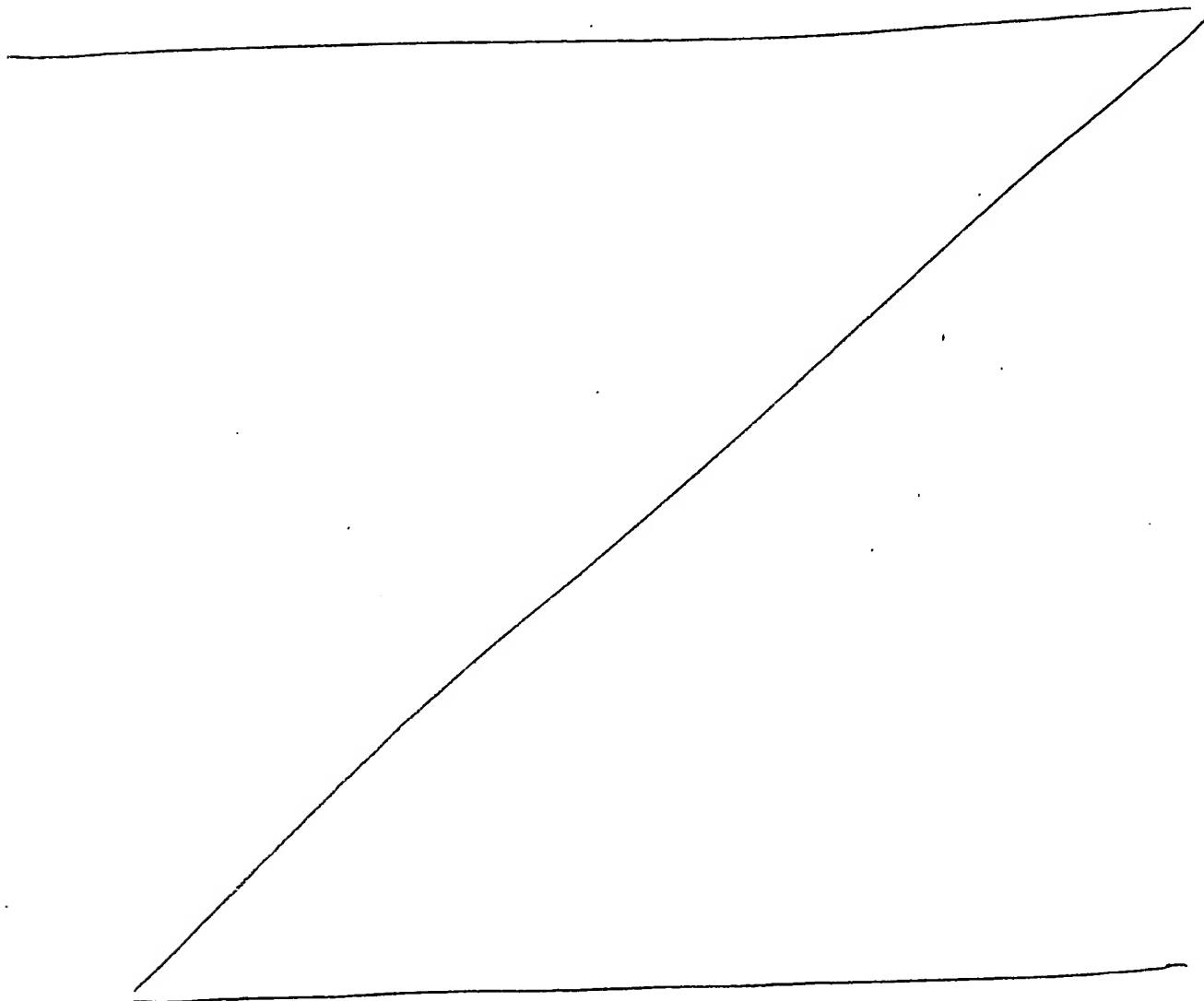
Minuti	> 10.000 Da	kGy	P. M.
0	30 %	-	8.364
5	20 %	134	6265
10	16 %	268	5653
15	12 %	402	4851
30	5 %	804	3760
45	3 %	1.206	3298
60	1 %	1.608	3018
75	1 %	2010	2855
80	-	2144	2780

Esempio 5

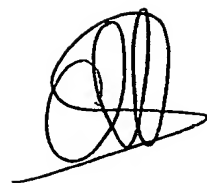
L'esempio è stato condotto nelle stesse condizioni dell'esempio 2, con l'aggiunta di 0,4% v/v di isopropanolo. La tabella 5 riporta i risultati ottenuti

Tabella 5

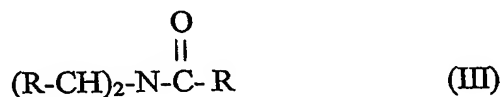
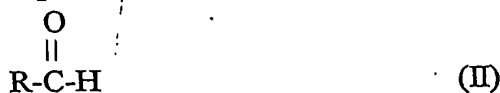
Minuti	> 10.000 Da	kGy	P. M.
0	30 %	-	8.364
5	16 %	268	5625
10	10 %	536	4626
15	7 %	804	4043
20	4 %	1072	3559
25	3 %	1.340	3289
30	3 %	1.608	3261
45	1 %	2412	2913
55	1 %	2948	2921

Rivendicazioni



1. Processo per la depolimerizzazione di glicosamminoglicani caratterizzata dall'uso di radiazioni prodotte con Electron Beam.
2. Processo secondo la rivendicazione 1 realizzato usando un processo d'irraggiamento dinamico.
3. Processo secondo le rivendicazioni 1-2 in cui il glicosamminoglicano è l'eparina.
4. Processo secondo le rivendicazioni 1-3 in cui la radiazione prodotta con EB ha un'energia compresa tra 100 e 1000 keV.
5. Processo secondo le rivendicazioni 1-4 in cui il glicosamminoglicano è sciolto in un solvente
6. Processo per la depolimerizzazione di glicosamminoglicani secondo la rivendicazione 5 in presenza di un composto organico rappresentato dalle formule I, II e III:



dove ogni R è selezionato indipendentemente dal gruppo composto di H, OH, CHO, C₁-C₆ alchile e acile, opzionalmente sostituiti da atomi di ossigeno; due gruppi R opzionalmente si uniscono a formare un anello.

7. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui il composto organico è selezionato dal gruppo costituito da metanolo, etanolo, n-propanolo, isopropanolo, n-butanolo, isobutanolo, glicerolo, tetraidrofurano,




diossano, dietiletere, terbutilmetiletere, diossolano, formaldeide,
gliossale, acetaldeide, N,N-dimetilformammide, N,N-
dimetilacetammide, N,N-dietilformammide, N-metilpirrolidone.

8. Processo secondo le rivendicazioni 6-7 in cui la quantità di composto organico varia tra 0,1 e 5%.
9. Processo secondo le rivendicazioni 1-7 in cui la quantità di radiazione usata è compresa tra 400 e 8.000 kGy.
10. Glicosamminoglicani ottenibili dal processo delle rivendicazioni 1-9.

Segrate, li 21.06.2002

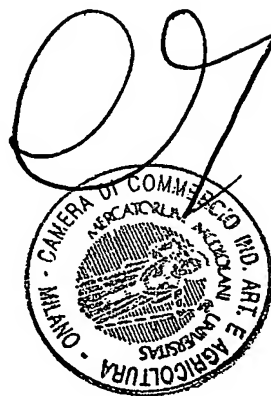
p. Laboratori Derivati Organici S.p.A.

Il Mandatario

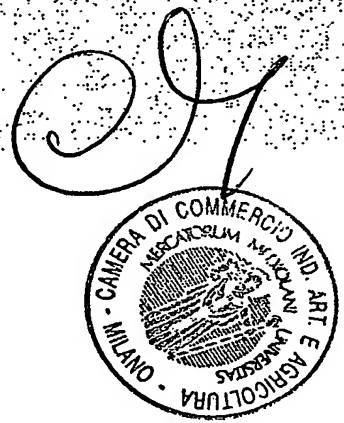


ing. Marco Serravalle

SERRAVALLE s.a.s.



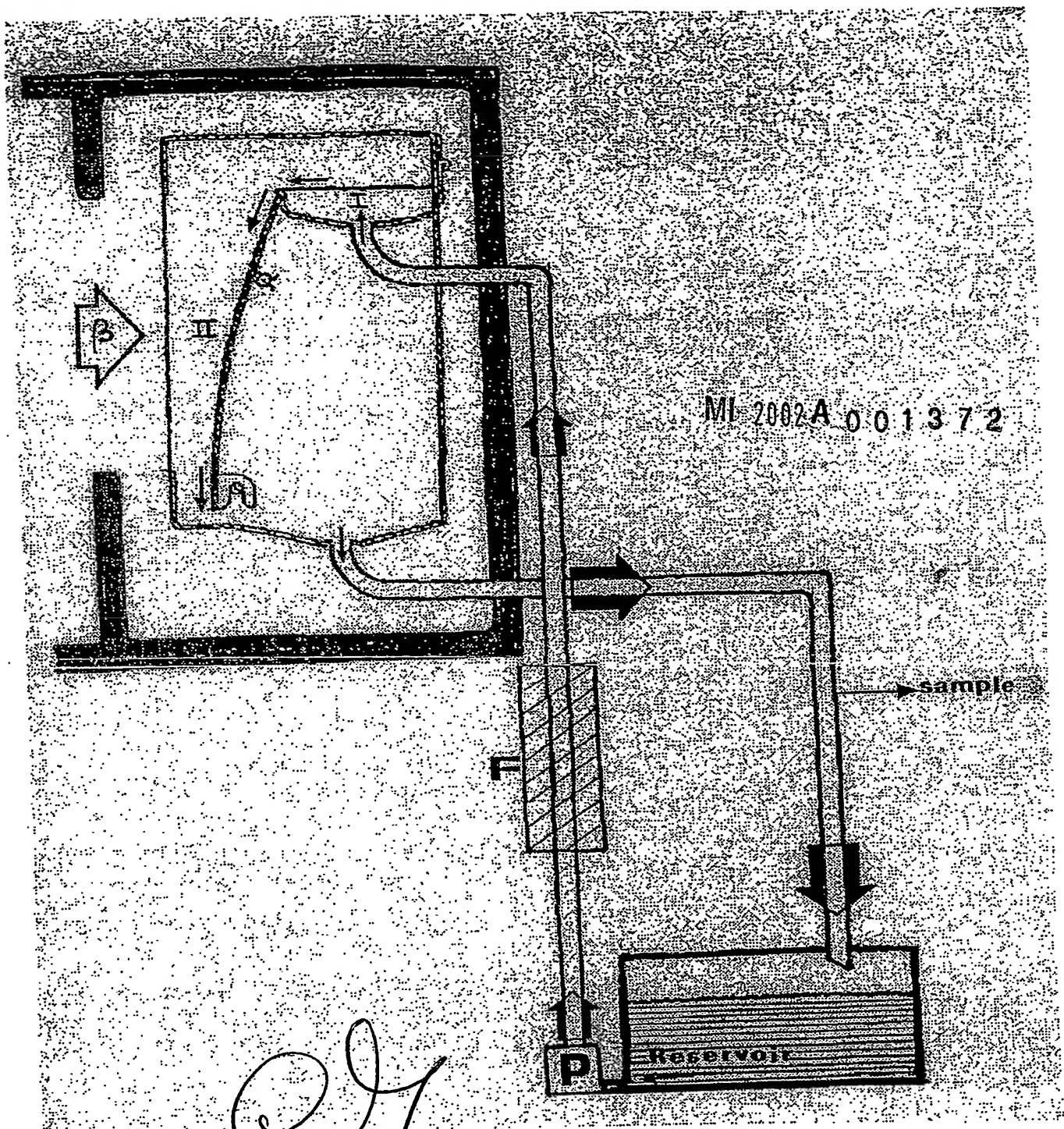
MI 2002A 001372



Steno Luvalle

BEST AVAILABLE COPY

Fig. 1



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.